

网络出版时间: 2017-1-20 11:13 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20170120.1113.069.html>

◇ 综 述 ◇

胃癌中长链非编码 RNA 和微小 RNA 的相关研究进展

谢小缺, 王 华 综述 顾康生 审校

摘要 近年来胃癌的发病率有增无减,尤其在亚洲国家,其发生发展与机体的内外环境密切相关。微小 RNA(miRNA)与长链非编码 RNA(lncRNA)在体内异常表达可引起生物的遗传表型发生改变,进而可引起包括肿瘤在内的一系列疾病。近期研究表明胃癌的发生发展与体内 miRNA 和 lncRNA 的异常表达密切相关,现就胃癌与二者关系的研究作综述。

关键词 微小 RNA;长链非编码 RNA;胃癌;肿瘤

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2017)02-0301-03
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.02.036

在全世界范围内胃癌居肿瘤发病率的第 4 位,居肿瘤导致的死亡的第 2 位,超过 70% 患者在发展中国家,尤其是中国,且发病年龄较西方人年轻^[1]。早期胃癌患者无明显特异症状,加之诊断的金标准为活检病理,其为一项有创操作,诊断时患者多存在淋巴结及远处转移,多数患者仅能通过姑息手术或姑息化疗、对症治疗以减轻症状、延长生存期。随着全基因组测序技术的发展,证明在哺乳动物中不到 2% 的基因为蛋白编码基因,余为非编码基因。微小 RNA(miRNA)和长链非编码 RNA(lncRNA)是广泛存在于生物体内的非编码 RNA,是参与细胞的增殖、转录及转录后水平调节的人体内正常的物质^[2-3],但是其异常表达与肿瘤、子宫内膜异位、脂肪的异常分化等疾病相关。不同的肿瘤其异常表达的 RNA 不同,掌握肿瘤的详细分子特征,有望促成个体化诊疗。现对 miRNA 和 lncRNA 在胃癌的发生、发展中的作用进行综述。

1 lnc RNA 的特点及作用

lnc RNA 的长度大于 200 个核苷酸,因缺乏独

立的开放阅读框(ORF),不能翻译产生蛋白质,但可以在表观修饰、核内转运、转录及翻译等多个层面上调控基因的表达^[4]。人类基因组中有上万个 lncRNA,但具体的数量及种类随着研究的深入不断发生改变。在细胞核中,lncRNA 具有正负调控转录、调整细胞核的亚显微结构、介导染色体相互作用的功能,在细胞质中调控与之相互作用的蛋白质或 mRNA 的活动及丰度^[5]。多项研究表明 lncRNA 既可起癌基因的作用,促进恶性肿瘤的发生、发展,也可起抑癌基因的作用。Zhou et al^[6]发现,linc00152 可以通过 EGFR/PI3K/AKT 通路促进肿瘤的生长。高表达的 HOXA-AS2 通过抑制 p21、PLK3 和 DDIT3 的表达促进肿瘤细胞的生长^[7]。母系表达基因 3(MEG3)在体内外重新表达可与 p53 相互作用,可抑制肿瘤增殖,引起细胞凋亡^[8]。

2 lnc RNA 与胃癌的关系

异常表达的 lncRNA 与胃癌细胞增殖、转移、侵袭密切相关。Yang et al^[9]发现,在胃癌细胞中 H19 能与 p53 结合降低下游基因 Bax(凋亡相关基因)的水平,促进胃癌细胞增殖和凋亡逃逸。Zhang et al^[10]发现 H19 在胃癌组织中较正常胃组织中表达明显升高,高表达的 H19 可促进胃癌细胞的增殖,与患者的 TNM 分期呈相关性,与总生存期(OS)呈负相关性。HOX 转录反义 RNA(HOTAIR)在胃癌组织中表达明显高于癌周正常组织,体内外实验^[11]表明,HOTAIR 高表达促进胃癌细胞增殖、转移、侵袭,HOTAIR 下调则能阻碍细胞的侵袭及生存,导致胃癌细胞生长停滞。在弥漫型胃癌中,HOTAIR 高表达组与低表达组相比,有明显的血管侵犯及淋巴结转移。Xie et al^[7]通过体外敲除 HOXA-AS2,发现 G1 期胃癌细胞受阻、凋亡增加,可能机制为 HOXA-AS2 通过绑定在 EZH2(PCR2 的组成部分)上引起 H3K27 三甲基化而抑制 p21、PLK3 和 DDIT3,推测 HOXA-AS2 有可能成为胃癌预后的生物标志及新的治疗靶点。lncRNA 不仅可促进胃癌的发生、发展,尚可作为抑癌基因,如 MEG3、TUSC7 可通过与 p53

2016-07-14 接收

基金项目:安徽省对外科技合作计划项目(编号:1604b0602027);国家自然科学基金面上项目(编号:81372577)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科,合肥 230022

作者简介:谢小缺,女,硕士研究生;

顾康生,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail:13805692145@163.com

结合进而抑制胃癌细胞的生长及增殖^[8, 12]。GAS5 在胃癌组织及胃癌细胞系中低表达,上调 GAS5 的表达后可抑制细胞的生长促进凋亡。另外 Zhang et al^[13]发现 PVT-1 在顺铂耐药胃癌患者及顺铂耐药细胞株中高表达,在 BGC823/DDP 和 SGC7901/DDP 细胞系中通过转染 PVT-1 siRNA 上调 PVT-1 表达后给予顺铂治疗,肿瘤细胞存活率下降,细胞凋亡率增高,表明 lncRNA 与肿瘤耐药相关。

3 miRNA 的特点及作用

miRNA 约 18~25 个碱基,具有高度保守性,在生物体内起调控作用^[14]。miRNA 基因经转录、加工后由细胞核内定位到细胞质内发挥对细胞的生长增殖、凋亡、黏附及人类肿瘤发生发展的作用。异常表达的 miRNA 在不同的肿瘤中,根据基因及通路的不同而发挥癌基因或抑癌基因的作用^[15]。目前已知的人类 miRNA 约 2 000 个,较 lncRNA 及蛋白的个数明显少,而且在肿瘤组织及体液中稳定存在,具有一定的时间及空间特异性,有望成为早期检测及评估肿瘤预后的指标,或者作为治疗靶点。

4 miRNA 与胃癌的关系

miRNA 为人体内正常的物质,微阵列或基因芯片分析结果提示,恶性肿瘤中几乎都存在 miRNA 的表达异常^[16]。与胃癌相关的癌基因 miRNA-21 在胃癌组织中异常上调,通过与抑癌因子 RECK 结合促进细胞的增殖及侵袭^[17]。而 miRNA-181b 和 miRNA-182 通过结合在 CREB1 的 3'UTR 而抑制胃癌细胞的增殖及克隆形成率,起抑癌基因的作用^[18]。胃癌患者诊断时多存在局部及远处转移,异常上调的 miRNA-196a 和 miRNA-10 可通过调节信号通路促进胃癌的侵袭及转移^[19-20]。化疗药物耐药是导致肿瘤复发及治疗失败的常见原因,异常表达的 miRNA 可改变细胞对药物的抗性。Zhu et al^[21]发现 miRNA-200b/200c/miRNA-429 簇在胃癌耐药患者中低表达,上调其表达可通过与 BCL2 和 XIAP 结合,增加胃癌细胞对长春新碱及顺铂的敏感性。Zhu et al^[22]证明在胃癌长春新碱耐药细胞株 SGC7901/VCR 中,上调 miRNA-181b 的表达,可通过结合在 BCL2 3'UTR,抑制其表达,从而调控细胞的凋亡,逆转耐药。在组织及血清中,miRNA 可稳定表达,有望通过检测异常表达的 RNA 预测疾病。

5 miRNA、lncRNA 的相互作用

典型的 RNA-RNA 相互作用为 RNA 转录后受

miRNA 的调控。随着对转录组知识的了解,众多 miRNA 结合位点(MRE)存在于各种各样的 RNA 转录本上,具有相同 MRE 的 RNA 可以通过竞争特异的 miRNA 互相交流和调控,这些有相同 miRNA 结合位点的 RNA 称为内源性竞争性 RNA (ceRNA)^[23]。细胞质内 lncRNA 可通过 miRNA 调节 mRNA 的翻译。Wang et al^[24]证明在肝癌中上调的 lncRNA HULC 和蛋白激酶 A 催化亚单位 β (PRKACB)的 mRNA 竞争 miRNA-372,导致基因翻译受阻。与 HULC 不同的是,在甲状腺癌中具有 miRNA-574-5p 结合位点的 lncRNA PTCSC3 表达明显降低,使具有致癌作用的 miRNA-574-5p 明显升高,促进癌细胞生长^[25]。研究^[26]表明 lncRNA 和 mRNA 也存在着相互“交流”:lncRNA NORAD 通过结合游离的 PUMILIO 蛋白维持染色体的稳定,在 NORAD 失活的情况下,游离的 PUMILIO 蛋白增高,与之结合的 mRNA 的稳定及转录受抑制,进而影响活跃期的有丝分裂、DNA 修复,导致非整倍体的产生。RNA-RNA 之间存在着相互作用,一旦这种作用异常,可导致机体的病理过程,包括肿瘤的发生及发展。

6 miRNA 和 lncRNA 对胃癌发生、发展的影响

miRNA 及 lncRNA 可对胃癌的发生、发展分别起作用,目前研究表明,二者相互作用的结果也可影响胃癌的表观遗传。Zhuang et al^[27]发现,在胃癌组织及胃癌细胞系中,miRNA-675 与 H19 的表达呈正相关性,肿瘤抑制基因 RUNX1 和 H19/miRNA-675 的表达呈负相关性,而 RUNX1 是 miRNA-675 的直接作用靶点,推断 miRNA-675 是 H19 导致的胃癌细胞异常增殖中的关键介质。HOTAIR 高表达促进胃癌细胞增殖、转移、侵袭,尤其是 HOTAIR 可作为 ceRNA 有效地下调 miRNA-331-3p,导致其对 HER2 的抑制解除,加强了转录后调控,促进肿瘤的发展^[28]。另外在胃癌组织中 miRNA-152 的表达与 HOTAIR 呈负相关性,miRNA-152 调控的 HLA-G 3'UTR 活动下降可能被高表达的 HOTAIR 减弱,推断 HOTAIR 高表达可能通过 miRNA-152 上调 HLA-G 表达导致肿瘤逃逸^[29]。Zhou et al^[30] miRNA-141 和 MEG3 在胃癌中的表达较正常组织中明显减低,在 SGC7901 及 MKN45 细胞系中上调 miRNA-141 或 MEG3 可抑制细胞的增殖和细胞周期进程,促进细胞凋亡,推断 MEG3 和 miRNA-141 可共同调节 E2F3 影响细胞的增殖。

7 结语和展望

目前研究表明,miRNA、lncRNA 对胃癌的发生与发展的影响越来越明确,但具体的机制及作用靶点有待进一步研究证实,还需动物及临床实验验证其安全、有效性,以期这些体内异常表达的物质早日用于胃癌的诊断、治疗、评估预后等方面。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. *CA: Cancer J Clin* 2013 63(1):11-30.
- [2] Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development [J]. *Nat Rev Genet* 2014 15(1):7-21.
- [3] Calin G A, Croce C M. MicroRNA signatures in human cancers [J]. *Nat Rev Cancer* 2006 6(11):857-66.
- [4] Kapranov P, Cheng J, Dike S, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription [J]. *Science* 2007 316(5830):1484-8.
- [5] Hacisuleyman E, Goff L A, Trapnell C, et al. Topological organization of multichromosomal regions by the long intergenic noncoding RNA Firre [J]. *Nat Struct Mol Biol* 2014 21(2):198-206.
- [6] Zhou J, Zhi X, Wang L, et al. Linc00152 promotes proliferation in gastric cancer through the EGFR-dependent pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res* 2015 34:135.
- [7] Xie M, Sun M, Zhu Y N, et al. Long noncoding RNA HOXA-AS2 promotes gastric cancer proliferation by epigenetically silencing P21/PLK3/DDIT3 expression [J]. *Oncotarget* 2015 6(32):33587-601.
- [8] Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor [J]. *J Mol Endocrinol* 2012 48(3):R45-53.
- [9] Yang F, Bi J, Xue X, et al. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells [J]. *FEBS J* 2012 279(17):3159-65.
- [10] Zhang E B, Han L, Yin D D, et al. c-Myc-induced long noncoding H19 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with gastric cancer [J]. *Med Oncol* 2014 31(5):914.
- [11] Endo H, Shiroki T, Nakagawa T, et al. Enhanced expression of long non-coding RNA HOTAIR is associated with the development of gastric cancer [J]. *PLoS One* 2013 8(10):e77070.
- [12] Qi P, Xu M D, Shen X H, et al. Reciprocal repression between TUSC7 and miR-23b in gastric cancer [J]. *Int J Cancer* 2015 137(6):1269-78.
- [13] Zhang X W, Bu P, Liu L, et al. Overexpression of long non-coding RNA PVT1 in gastric cancer cells promotes the development of multidrug resistance [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2015 462(3):227-32.
- [14] Shukla G C, Singh J, Barik S. MicroRNAs: processing, regulatory functions and recognition target maturation [J]. *Mol Cell Pharmacol* 2011 3(3):83-92.
- [15] Ha M, Kim V N. Regulation of microRNA biogenesis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014 15(8):509-24.
- [16] Lu J, Getz G, Miska E A, et al. microRNA expression profiles classify human cancers [J]. *Nature* 2005 435(7043):834-8.
- [17] Zhang Z, Li Z, Gao C, et al. miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression [J]. *Lab Invest* 2008 88(12):1358-66.
- [18] Chen L, Yang Q, Kong W Q, et al. MicroRNA-481b targets cAMP responsive element binding protein 1 in gastric adenocarcinomas [J]. *IUBMB Life* 2012 64(7):628-35.
- [19] Gao P, Xing A Y, Zhou G Y, et al. The molecular mechanism of microRNA-145 to suppress invasion-metastasis cascade in gastric cancer [J]. *Oncogene* 2013 32(4):491-501.
- [20] Liu Z, Zhu J, Cao H, et al. miR-10b promotes cell invasion through RhoC-AKT signaling pathway by targeting HOXD10 in gastric cancer [J]. *Int J Oncol* 2012 40(5):1553-60.
- [21] Zhu W, Xu H, Zhu D, et al. miR-200bc/429 cluster modulates multidrug resistance of human cancer cell lines by targeting BCL2 and XIAP [J]. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012 69(3):723-31.
- [22] Zhu W, Shan X, Wang T, et al. miR-481b modulates multidrug resistance by targeting BCL2 in human cancer cell lines [J]. *Int J Cancer* 2010 127(11):2520-9.
- [23] Ebert M S, Sharp P A. Emerging roles for natural microRNA sponges [J]. *Curr Biol* 2010 20(19):R858-61.
- [24] Wang J, Liu X, Wu H, et al. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer [J]. *Nucleic Acids Res* 2010 38(16):5366-83.
- [25] Fan M, Li X, Jiang W, et al. A long non-coding RNA, PTCSC3, as a tumor suppressor and a target of miRNAs in thyroid cancer cells [J]. *Exp Ther Med* 2013 5(4):1143-6.
- [26] Lee S, Kopp F, Chang T C, et al. Noncoding RNA NORAD regulates genomic stability by sequestering PUMILIO proteins [J]. *Cell* 2016 164(1-2):69-80.
- [27] Zhuang M, Gao W, Xu J, et al. The long non-coding RNA H19-derived miR-675 modulates human gastric cancer cell proliferation by targeting tumor suppressor RUNX1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2014 448(3):315-22.
- [28] Liu X H, Sun M, Nie F Q, et al. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer [J]. *Mol Cancer* 2014 13:92.
- [29] Song B, Guan Z, Liu F, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes HLA-G expression via inhibiting miR-152 in gastric cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2015 464(3):807-13.
- [30] Zhou X, Ji G, Ke X, et al. MiR-141 inhibits gastric cancer proliferation by interacting with long noncoding RNA MEG3 and down-regulating E2F3 expression [J]. *Dig Dis Sci* 2015 60(11):3271-82.